Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ÄNDERUNGEN DES ENERGIELIEFERNDEN MUSKELSTOFFWECHSELS BEI PATIENTEN MIT POLYNEUROPATHIEN. VERGLEICHENDE KLINISCHE, ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERDA RENTSCHLER
aus Altbulach

1979

Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ÄNDERUNGEN DES ENERGIELIEFERNDEN MUSKELSTOFFWECHSELS BEI PATIENTEN MIT POLYNEUROPATHIEN. VERGLEICHENDE KLINISCHE, ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERDA RENTSCHLER
aus Altbulach

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
Berichterstatter: Professor Dr. Dr. K. Mayer

Gedruckt bei Fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	1
II	PATIENTEN UND METHODIK	3
2.1.	Auswahl der untersuchten Patienten	3
2.1.1.	Diagnosen	3
2.1.2.	Klinischer Befund	3
2.2.	Quantifizierung der Kraftgrade	3
2.3.	Elektromyographische Untersuchung	4
2.4.	Gewinnung des Untersuchungsmaterials	4
2.5.	Verarbeitung des Untersuchungsmaterials und Testansätze	5
2.6.	Abkürzungen	7
III	ERGEBNISSE	8
3.1.	Klinische Ausprägungsgrade der Paresen und EMG-Befunde	8
3.2.	Änderung der Enzymaktivitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Parese, sowie von Dauer und Ätiologie der Polyneuropathie	8
3.2.1.	3 Fallbeispiele	10
3.3.	Vergleich der mittleren Muskelenzymaktivitäten von Patienten mit Polyneuropathie mit einer gesunden Kontrollgruppe.	14
3.4.	Änderung der Enzymaktivitäten der TPDH, LDH und CS in Abhängigkeit vom Paresegrad	14
3.5.	Korrelation der Enzymaktivitäten der LDH und CS mit den EMG-Befunden	15
3.6.	Bedeutung von Enzymquotienten	15
IV	DISKUSSION	16
V	ZUSAMMENFASSUNG	27
VI	LITERATURVERZEICHNIS	29
VII	ANHANG MIT ABBILDUNGEN UND TABELLEN	36

I EINLEITUNG

Untersuchungen über Veränderungen von repräsentativen Enzymen des energieliefernden Muskelstoffwechsels bei Patienten mit traumatischen peripheren Nervenläsionen haben ergeben, daß in den ersten beiden Monaten nach totaler Denervation ohne Zeichen einer Reinnervation die Enzymaktivitäten der Glykogenphosphorylase, der Triosephosphatdehydrogenase, der Lactatdehydrogenase und der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase rasch abfallen, während sie in den folgenden Monaten kaum noch absinken (26). Die Aktivitäten der oxydativen Enzyme, 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase und Citratsynthase, zeigten nach der Denervierung keine signifikante Erniedrigung. Die Aktivität der Hexokinase stieg nach der Denervierung in allen Muskeln signifikant an.

Auf Grund zahlreicher tierexperimenteller Befunde kann angenommen werden, daß durch spezifische neurotrophische Mechanismen der Stoffwechsel in der Muskelfaser beeinflußt wird (18,19). Andererseits kann unter Berücksichtigung dieser Befunde erwartet werden, daß vielleicht durch die Erfassung bestimmter metabolischer Veränderungen in der diagnostisch besser zugänglichen Muskulatur ein Einblick in die pathologischen Vorgänge an der Nervenfaser ermöglicht wird. Wir haben deshalb in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie biochemische Untersuchungen des energieliefernden Muskelstoffwechsels durchgeführt, nachdem eine eingehende klinische, elektromyographische und elektroneurographische Prüfung vorausgegangen war. Im Gegen-

satz zu den Verhältnissen bei totaler Denervation ohne Reinnervationszeichen, bei welcher Art und Ausmaß der Muskelenzymveränderungen vor allem von der Zeit abhängen, die seit der Nervenläsion verstrichen ist, sind die Verhältnisse bei einer Polyneuropathie komplizierter. Es sollte deshalb geprüft werden, welche Faktoren bei einer Polyneuropathie den Muskelstroffwechsel beeinflussen.

II PATIENTEN UND METHODIK

2.1. Auswahl der untersuchten Patienten

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 17 Patienten im Alter zwischen 35 und 72 Jahren mit neurogenen Atrophien als Folge einer Polyneuropathie durchgeführt.

2.1.1. Diagnosen

Bei 3 Patienten bestand ein Diabetes mellitus, 2 Patienten litten an einer idiopathischen Polyneuritis, und bei 12 Patienten war ein chronischer Alkoholabusus nachweisbar.

2.1.2. Klinischer Befund

Nach dem klinischen Befund wurden symmetrisch-sensible, symmetrisch-paretische und asymmetrisch-schwerpunktmäßig lokalisierte peripherneurologische Ausfälle unterschieden (5,13,17,31).

2.2. Quantifizierung der Kraftgrade

Bei der Quantifizierung der Kraft benutzten wir ein siebenteiliges Schema der Kraftgrade (9,41). Dabei bedeutete Kraftgrad 0: kein Bewegungseffekt, 1: Sehnenanspannung sichtbar, 2: Bewegung bei Ausschaltung der Eigenschwere möglich, 3: Bewegung

gegen die Eigenschwere möglich, 4: Bewegung gegen leichten Widerstand möglich, 5: Bewegung gegen stärkeren Widerstand möglich, 6: volle Kraft. Da in allen Fällen beinbetonte Paresen vorlagen, wurde bei allen Patienten nur der rechte oder linke M. tibialis anterior untersucht.

2.3. Elektromyographische Untersuchung

Bei der elektromyographischen Untersuchung wurde nach Denervierungszeichen gesucht. 1o Aktionspotentiale wurden im Hinblick auf die mittlere Potentialdauer, die mittlere Amplitude und den Prozentanteil an polyphasischen Potentialen ausgewertet. Beim Interferenzbild wurde ein Einzelentladungsmuster, ein Übergangsmuster und ein dichtes Interferenzmuster unterschieden. Außerdem wurde die maximale motorische Leitgeschwindigkeit im N. peronaeus bestimmt.

2.4. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die Biopsien wurden aus dem erkrankten M. tibialis anterior unmittelbar neben der Stelle entnommen, an der vorher die elektromyographische Nadelableitung erfolgt war. Nach Lokalanästhesie mit 1 %iger Pantocainlösung in Haut und Unterhautfettgewebe wurde die Haut in einer Länge von 1 bis 2 cm excidiert und nach Spaltung der Muskelfascie die Gewebsprobe entnommen. Es wurden jeweils 2 Muskelgewebsproben zwischen 50 und 100 mg entnommen. Nach der Bestimmung der Enzymaktivitäten wurde aus beiden

Werten der Mittelwert errechnet. Gelegentlich wurden zusätzlich Muskelgewebsproben zur histologischen Untersuchung entnommen. Die aus dem M. tibialis anterior entnommenen Gewebsproben von 8 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 33 und 63 Jahren dienten als Normalkollektiv.

2.5. Verarbeitung des Untersuchungsmaterials und Testansätze

Nach der Entnahme wurden die Muskelgewebsproben von Binde- und Fettgewebe befreit, zwischen Filterpapier getrocknet und auf einer Feinwaage gewogen. Im 19 fachen Volumen einer eiskalten 0,2 molaren Phosphatpufferlösung bei einem pH von 7,3 wurden die Proben mit dem Ultra-Turrax (Fa.Janke und Kunkel KG., 7813 Stauffen, BRD) homogenisiert. Die Homogenisation erfolgte über 6 Perioden einer Dauer von 30 Sekunden mit Intervallen von 30 Sekunden (1,2,26).

Anschließend wurde in einer Kühlzentrifuge (Zeta 2o. Fa. Heraeus-Christ GmbH, 336o Osterode, BRD) bei ca. 41500 x g und + 4^{o} C zentrifugiert. Der kühlgehaltene Überstand diente der Bestimmung der Enzymaktivitäten. Die Messung der Enzymaktivitäten erfolgte bei 366 nm und 25^{o} C mit einem registrierenden Spektrallinienphotometer (Fa. Eppendorf, 2000 Hamburg 63). Das Volumen der Ansätze betrug 3ml. Folgende Testansätze wurden verwendet (2).

PHOSPHORYLASE (EC 2.4.1.1):
50 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 10 mM $MgCl_2$, 10 mM KH_2PO_4/Na_2HPO_4 (ph 7,6), 1o mM L-Cystein, 0,3 mM

NADP, 0,05 mM Glucose-1, 6-Diphosphat, 2 mM AMP, 0,5 mg Glykogen, 20 µg Phosphoglucomutase, 40 µg Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, pH 7,6. Es wurde die maximale Gesamtaktivität (Phosphorylase a und Phosphorylase b) gemessen.

TRIOSEPHOSPHAT - DEHYDROGENASE (EC 1.2.1.12.):
50 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 3,3 mM $MgSO_4$, 2,4 mM Gluthation (reduziert), 0,22 mM NADH, 1,5 mM ATP, 7 mM D (+) 3-Phosphoglycerat, 50 µg Phosphoglycerat-Kinase, pH 7,6.

LACTAT - DEHYDROGENASE (EC 1.1.1.27):
50 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 0,3 mM NADH, 2,4 mM Pyruvat, pH 7,6.

ALPHA-GLYCERPHOSPHAT-DEHYDROGENASE (EC 1.1.1.8):
50 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 0,22 mM NADH, 0,4 mM Dihydroxyacetonphosphat, pH 7,6.

3-HYDROXYACYL-COENZYM A-DEHYDROGENASE (EC 1.1.1.35):
100 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 0,45 mM NADH, 0,1 mM S-Aceto-acetyl-Co A, pH 7,0.

CITRAT - SYNTHASE (EC 4.1.3.7):
100 mM Tris, 2,5 mM EDTA, 5,0 mM NAD, 0,6 mM L (+) Äpfelsäure, 0,22 mM Acetyl-CoA, 60 µg Malat-Dehydrogenase, pH 8,0.

HEXOKINASE (EC 2.7.1.1):
50 mM Triäthanolaminhydrochlorid, 5 mM EDTA, 8 mM $MgSO_4$, 0,3 mM NADP, 1,5 mM ATP, 2 mM D (+) Glucose, 10 µg Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, pH 7,6.

Ferner wurden die Aktivitäten der Succinatdehydrogenase und der 6-Phosphogluconatdehydrogenase gemessen (23,36). Die strukturgebundene Succinatdehydrogenase wurde im Homogenat, die lösliche 6-Phosphogluconatdehydrogenase im Überstand getestet. Dabei wurden folgende Testansätze verwendet:

SUCCINATDEHYDROGENASE (EC 1.3.99.1):
K-Phosphat-Puffer 0,18 M, EDTA 5 mM, KCN 1 mM, Cytochrom-c ca. 0,1 %, Extrakt ad 3 ml, Start mit Succinat 20 mM, pH 7,4.

6-PHOSPHOGLUCONATDEHYDROGENASE (EC 1.1.1.44):
Triäthanolaminhydrochlorid 90 mM, EDTA 9 mM, $MgSO_4$ 12,5 mM, NADP 1,5 mM, Extrakt ad 3 ml, Start mit 6-Phosphogluconat 1 mM, pH 7,6.

Die gemessenen Aktivitäten (U) wurden auf 1 g Feuchtgewicht bezogen. Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach dem t-Test. In den Tabellen und Abbildungen sind außer den Einzelmessungen die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die P-Werte angegeben.

2.6 Abkürzungen:

CS: Citratsynthase,
GDH: alpha-Glycerophosphatdehydrogenase,
HAD: 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase,
HK: Hexokinase,
LDH: Lactatdehydrogenase,
6-PGDH: 6-Phosphogluconatdehydrogenase,
PH: Phosphorylase,
SDH: Succinatdehydrogenase,
TPDH: Triosephosphatdehydrogenase.

III ERGEBNISSE

3.1. Klinische Ausprägungsgrade der Paresen und EMG-Befunde

Tabelle 1 zeigt, daß 17 Patienten mit Polyneuropathien verschiedener Ätiologie untersucht wurden. Bei allen Patienten lagen distal betonte Paresen der Beinmuskulatur vor. Nachdem der Verteilungstyp festgestellt war, wurde eingehend nur der M. tibialis anterior untersucht. Nur in 2 Fällen lag eine vollständige Paralyse des M. tibialis anterior vor. Zweimal war die Fußhebung gegen die Eigenschwere, 8 mal gegen leichten Widerstand und 5 mal gegen stärkeren Widerstand möglich. Denervierungsaktivität fand sich bei 8 der untersuchten Muskeln. Bei allen Patienten mit Willküraktivität im M. tibialis anterior war eine Vermehrung der polyphasischen Potentiale nachweisbar. Die mittlere Potentialdauer lag bei fast allen Patienten im Normbereich. Ein dichtes Aktivitätsmuster bei Maximalinnervation wurde von keinem der Patienten erreicht. Die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit im N. peronaeus war in der Mehrzahl der Fälle erniedrigt und bei 6 der Patienten wegen eines fehlenden Antwortpotentials nicht meßbar. Die Dauer der Polyneuropathie lag zwischen 2 Monaten und 6 Jahren.

3.2. Änderung der Enzymaktivitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Parese, sowie von Dauer und Ätiologie der Polyneuropathie

In der Tabelle 2 ist das Enzymaktivitätsmuster für jeden Patienten wiedergegeben. Aus den Einzelmessungen

wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Beim Vergleich der Enzymaktivitäten ist zu erkennen, daß offensichtlich die Aktivitäten der PH, TPDH und LDH in Abhängigkeit vom klinischen und neurophysiologischen Befund sowie von der Dauer der Polyneuropathie die stärksten Veränderungen aufweisen. Die Muskeln mit den schwersten Paresen zeigen die niedrigsten glykolytischen und glykogenolytischen Enzymaktivitäten. Bei diesen Muskeln sind in der Regel aber auch die Aktivitäten der HAD, CS und SDH erniedrigt, während die Aktivitäten der 6-PGDH und HK kaum verändert oder meistens leicht angestiegen sind. Neben dem Schweregrad der Parese, der sich klinisch mit Hilfe der Kraftgrade und elektromyographisch vor allem durch das Interferenzbild quantifizieren läßt, beeinflußt offensichtlich auch die Zeit, welche seit Beginn der Polyneuropathie verstrichen ist, das Enzymmuster im Muskel. Wenn über Jahre z.B. durch regelmäßigen Alkoholabusus eine Rückbildung der Polyneuropathie verhindert wird, bleibt auch das Enzymmuster bei ausreichender Muskelfunktion stark verändert, wie die Fälle 7 bis 17 zeigen. Bei 3 der 12 untersuchten Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie ist die Aktivität der GDH nur gering erniedrigt und bei 6 dieser Patienten ist die Aktivität dieses Enzyms sogar angestiegen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den stark erniedrigten Enzymen der LDH und TPDH bei allen Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie. Bei den Patienten mit idiopathischer und diabetischer Polyneuropathie zeigt sich bei deutlichem Absinken der LDH und TPDH auch eine deutliche Erniedrigung der GDH.

3.2.1. 3 Fallbeispiele

In der Abbildung 1 ist das Enzymaktivitätsmuster von 3 Patienten dargestellt. Die Enzymaktivitäten im paretischen Muskel sind auf die Mittelwerte der Aktivitäten des normalen Kontrollkollektivs, die in Tabelle 4 dargestellt sind, bezogen. Der Quotient aus Enzymaktivität im paretischen Muskel und Aktivität im normalen Muskel ist ein Maß für die Änderung der Enzymaktivität.

Patient R.L., 44 Jahre alt, gab bei der Untersuchung an, daß er seit 5 Monaten zunächst den rechten und jetzt auch den linken Fuß nicht mehr hochheben könne und beim Gehen erheblich behindert sei. Gleichzeitig klagte er über ein Taubheits- und Pelzigkeitsgefühl im Bereich beider Beine. Nach seinen Angaben trinkt er täglich nur 2 bis 3 Flaschen Bier und nur gelegentlich Schnaps. Allgemeinklinisch: Athletiker, Facies alcoholica, Palmarerythem, Leber 3 QF unter dem Rippenbogen palpabel. Neurologisch: fehlende Achillessehnenreflexe beidseits, Oberschenkelmuskulatur verschmächtigt und paretisch. Die Mm. tibialis anterior, extensor digitorum und extensor hallucis sowie die Mm. peronaei waren beidseits paralytisch. Die Flexoren am Unterschenkel waren peretisch. Hypästhesie und Hypalgesie an beiden Unterschenkeln und Füßen. Das Vibrationsempfinden war an den Füßen aufgehoben. Elektromyographisch im M. tibialis anterior beidseits keine Willküraktivität bei mäßiger Denervierungsaktivität. Die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit für den N. tibialis und N. peronaeus war nicht meßbar. Die Muskelbiopsie wurde bei unverändertem Befund am 7.8.75 durchgeführt. Diagnose: Polyneuropathie

vom symmetrisch-paretischen Verteilungstyp. Verdacht auf alkoholtoxische Ätiologie.

Patient H.Z., 42 Jahre alt, bemerkte seit 6 Jahren zunehmend eine Verminderung der Muskelmenge und Muskelkraft am linken Oberschenkel. Er hatte Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Seit 3 bis 4 Monaten Pelzigkeitsgefühl am linken Unterschenkel und Kribbelparästhesien in den Händen. Der Appetit sei schlecht. Er trinke täglich 3 bis 4 Flaschen Bier, klagte über morgendliches Zittern, das sich nach Alkoholgenuß bessern würde. Allgemein-klinisch: Vorgealtert wirkender Mann in mäßigem AZ und EZ, Lidödem und conjunctivale Injektion beidseits, Facies alcoholica, Foetor alcoholicus ex ore. Neurologisch keine Hirnnervenausfälle. Schwach auslösbare Beineigenreflexe. Verschmächtigung der Oberschenkelmuskulatur links, Parese des M. vastus medialis. Umfangdifferenz 20 cm oberhalb des medialen Kniegelenkspaltes rechts 43 cm, links 38 cm. Mäßiggradige Iliopsoas-, Quadricepsparese links. Die Fußhebung gelingt gegen leichten Widerstand. Obrige Motorik intakt. Hypästhesie und Hypalgesie im Bereich der Fingerkuppen rechts, Mittelhand und Finger links, Vorderfuß rechts, Unterschenkel und Fuß links. Vibrationsempfindung am linken Unterschenkel und Knöchel abgeschwächt. Koordination intakt. Elektromyographisch mäßig neurogener Umbau im M. vastus medialis und M. tibialis anterior links bei fehlender Denervierungsaktivität. Normale maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus und N. tibialis. Diagnose: Verdacht auf alkoholtoxische Polyneuropathie. Muskelbiopsie am 24.7.1975. Histologischer Befund: Beurteilung: Bis auf geringe unspezifische

Veränderungen im Sinne einer leichten Fibrose und einzelne Fasern mit zentral gelegenen Kernen bzw. leicht vermindertem Querschnittsdurchmesser unauffällige Muskulatur.

Patient E.W., 72 Jahre alt, gibt an, daß seit einigen Wochen die Beine lahm seien, vorübergehend habe er nur noch mit beidseitiger Unterstützung gehen können. Ferner wird über kribbelnde Mißempfindungen in beiden Füßen geklagt. Das Gehen habe sich wieder etwas gebessert. Anläßlich eines stationären Aufenthaltes in der neurologischen Klinik der Universität Tübingen im Jahre 1968 wurde ein cerebralorganisches Anfallsleiden bei cerebraler und generalisierter Arteriosklerose diagnostiziert. Gleichzeitig wurde ein Diabetes mellitus festgestellt, der auf Rastinon eingestellt wurde. Neurologisch fanden sich im Hirnnervenbereich keine Ausfälle. Muskeleigenreflexe an den Armen seitengleich normal auslösbar. PSR links abgeschwächt, ASR beidseits fehlend. Deutliche Abschwächung der groben Kraft an beiden Beinen. Atrophie der Unterschenkelmuskulatur, links deutlicher als rechts. Diffuse sensible Mißempfindungen an beiden Beinen. Vibrationsempfinden an den Beinen beidseits fehlend. Psychisch deutliche hirnorganische Störungen. Nervenleitgeschwindigkeit: keine meßbare Nervenleitgeschwindigkeit im N. peronaeus, im N. tibialis stark herabgesetzte maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit mit pathologisch erniedrigtem Antwortpotential. Neurogen umgebaute Muskelaktionspotentiale im M. tibialis anterior. Diagnose: Diabetische Polyneuropathie.

Abb.1 zeigt, daß bei dem Patienten R.L. nach einer 5 Monate dauernden Paralyse des M. tibialis anterior ein starker Abfall der glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme PH, TPDH, LDH sowie der GDH eingetreten ist. Aber auch die HAD und CS, Schlüsselenzyme des oxydativen Energiestoffwechsels, sind deutlich abgesunken. Leicht angestiegen ist die 6-Phosphogluconatdehydrogenase, Enzym des Pentose-Phosphat-Shunts. Beim Patienten H.Z., der seit 6 Jahren eine langsam zunehmende Muskelschwäche am linken Bein verspürt, ist die Fußhebung noch gegen leichten Widerstand möglich und elektromyographisch läßt sich nur ein geringer neurogener Umbau im M. tibialis anterior bei regelrechter maximaler motorischer NLG im N. peronaeus nachweisen. Histologisch lassen sich nur geringe unspezifische Veränderungen feststellen. Das Enzymmuster zeigt eine deutliche Erniedrigung der Aktivitäten PH, TPDH und LDH, während die oxydativen Enzymaktivitäten der HAD und CS ebenso wie die Aktivität der 6-PGDH unverändert sind. Einen leichten Anstieg zeigt die Aktivität der HK. Auch beim Patienten E.W., der erst seit einigen Wochen an einer geringen Muskelschwäche im Zusammenhang mit einer diabetischen Polyneuropathie leidet, fällt die deutliche Erniedrigung der glykolytischen und glykogenolytischen Enzyme bei nahezu unveränderten oxydativen Enzymen auf. Auch HK und 6-PGDH zeigen nur geringe Veränderungen. Bei allen Patienten sind die glykolytischen und glykogenolytischen Enzyme am stärksten erniedrigt. Dabei scheint die Aktivität der LDH am empfindlichsten auf eine neurogene Schädigung zu reagieren. Wie die Fallbeispiele ferner zeigen, spielt neben der Schwere des Grundleidens und dem Ausmaß der Lähmung auch die Dauer der Polyneuropathie bei den

Veränderungen des Enzymmusters eine Rolle. Eine chronische Polyneuropathie führt auch bei fast vollständig kompensierter Muskelfunktion, die mit Hilfe von Kraftgraden und Interferenzbild im EMG quantifiziert wurde, zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Enzymmusters.

3.3. Vergleich der mittleren Muskelenzymaktivitäten von Patienten mit Polyneuropathie mit einer gesunden Kontrollgruppe

Die Tabelle 4 zeigt oben den Vergleich der mittleren Enzymaktivitäten von 17 Patienten mit einer Polyneuropathie und von 8 Personen einer gesunden Kontrollgruppe. Die Aktivitäten der PH, TPDH, LDH und GDH sind bei den Polyneuropathie-Patienten signifikant erniedrigt. Die Erniedrigung der Aktivitäten der HAD, CS und SDH ist nicht signifikant. Die Aktivitäten der HK und 6-PGDH sind in der Polyneuropathie-Gruppe erhöht. Allerdings ist auch dieser Anstieg nicht signifikant.

3.4. Änderung der Enzymaktivitäten der TPDH, LDH und CS in Abhängigkeit vom Paresegrad

In Abbildung 2 und 3 sind die Enzymaktivitäten der TPDH, LDH und CS in Abhängigkeit vom Paresegrad dargestellt. Es ist zu erkennen, daß mit zunehmender Kraft in den neurogen geschädigten Muskeln eine steile Aktivitätszunahme der LDH und TPDH und eine etwas flachere Aktivitätssteigerung der CS erfolgt.

3.5. Korrelation der Enzymaktivitäten der LDH und CS mit den EMG-Befunden

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Abhängigkeit der Enzymaktivitäten der LDH und CS von der Dichte des Interferenzbildes im EMG. Mit zunehmender Dichte des Aktivitätsmusters im EMG steigen auch die Enzymaktivitäten an.

3.6. Bedeutung von Enzymquotienten

In Tabelle 3 sind Enzymquotienten dargestellt. PH/TPDH, GDH/TPDH, LDH/TPDH, HAD/CS, HK/CS entsprechen Quotienten aus Enzymaktivitäten gleicher Stoffwechselabschnitte, während die Quotienten TPDH/HAD, TPDH/CS, LDH/HAD, LDH/CS, und PH/HK aus Enzymaktivitäten verschiedener Stoffwechselabschnitte errechnet wurden (1,2,7,33). In Tabelle 4 sind unten die mittleren Enzymquotienten von 17 Patienten mit Polyneuropathien und von 8 Normalpersonen vergleichend dargestellt. Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich bei den Quotienten PH/TPDH, HAD/CS, HK/CS und PH/HK. Die Quotienten TPDH/HAD, LDH/HAD, LDH/CS der Patienten mit Polyneuropathien unterscheiden sich stark signifikant von den entsprechenden Quotienten der Kontrollgruppe. Deutlich signifikante Unterschiede ergeben sich auch bei den Quotienten GDH/TPDH, LDH/TPDH und TPDH/CS.

Die Auswertung der in Tabelle 3 dargestellten Fallbeispiele zeigt, daß vor allem die Quotienten LDH/HAD und LDH/CS mit Sicherheit einen paretischen, neurogen geschädigten Muskel anzeigen. Diese Quotienten waren

in allen untersuchten Muskeln von Polyneuropathiepatienten erniedrigt. Auch der Quotient LDH/TPDH scheint ein empfindlicher Indikator für eine neurogene Schädigung zu sein. Die Erniedrigung dieses Quotienten kommt offensichtlich dadurch zustande, daß bei beginnender neurogener Atrophie zunächst die LDH mit einer Erniedrigung reagiert und auch bei chronischer Polyneuropathie und gut kompensierter Muskelfunktion nicht wesentlich ansteigt, wie auch Tabelle 2 erkennen läßt. Eine neurogene Schädigung führt aber auch zu einem Absinken der Quotienten TPDH/HAD und TPDH/CS. Diese Quotienten können aber wieder Normwerte erreichen, wenn bei schwerer und chronischer Neuropathie auch die oxydativen Enzyme absinken.

IV DISKUSSION

Nach totaler Denervation ohne elektromyographische Zeichen einer Reinnervation ergeben sich Veränderungen von repräsentativen Enzymen des energieliefernden Muskelstoffwechsels (26). Es konnte gezeigt werden, daß vor allem die glykogenolytischen und glykolytischen Enzymaktivitäten besonders empfindlich auf Denervierung reagierten, während die oxydativen Enzyme Citratsynthase und 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase erst einige Zeit nach der Nervenläsion eine Erniedrigung aufwiesen. Die Aktivität der Hexokinase zeigte einen signifikanten Anstieg im denervierten Muskel. Auch von anderen Autoren wurden im denervierten menschlichen Skeletmuskel charakteristische

histochemische und biochemische Veränderungen festgestellt (6,8,11,12,16,29,37). Weitere Erkenntnisse brachten Untersuchungen des intrazellulären Muskelstoffwechsels bei Denervationsexperimenten am Tier (14,15,18,19,20,21,22,24,30,35,38,39). Kennzeichen der nach Denervation in der Muskelfaser auftretenden biochemischen Regulationsstörung ist die Verschiebung des Eiweißstoffwechsels zu Gunsten katabolischer Prozesse. Gleichzeitig kommt es zu einer verminderten Synthese von spezifischen Proteinen (18,19). Wenn im Tierexperiment der Nerv in verschiedenen Abständen vom Muskel durchtrennt wird, tritt u.a. die Erniedrigung von Enzymaktivitäten um so eher auf, je näher am Muskel die Denervation durchgeführt wurde. Daraus kann auf das Vorhandensein chemischer Wirkstoffe im peripheren Nerven geschlossen werden, die in Abhängigkeit von der Länge des peripheren Nervenstumpfes noch freigesetzt werden können. Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Nervenzelle außer über die synaptische Impulsübertragung noch durch einen spezifischen neurotropischen Mechanismus die Funktion der Muskelfaser beeinflußt. Veränderungen des Muskelstoffwechsels können somit frühzeitig auf einen krankhaften Prozeß am peripheren Nerven hinweisen.

Mit Hilfe der biochemischen Bestimmung von Hauptkettenenzymen des energieliefernden Muskelstoffwechsels können metabolische Veränderungen der Muskelfaser relativ rasch und quantitiv erfaßt werden (1,2,7,33). Nach totaler Denervation ohne Reinnervationszeichen im Zusammenhang mit umschriebenen peripheren Nervenläsionen hängt das Ausmaß der Muskelenzymveränderungen vor allem von der Zeit ab, die

seit der Nervenunterbrechung verstrichen ist. Demgegenüber sind die Verhältnisse bei einer Polyneuropathie komplizierter. Es muß angenommen werden, daß neben der Dauer der Polyneuropathie auch der Schweregrad der Erkrankung, das Ausmaß der vorhandenen regenerativen Veränderungen und vielleicht die Ätiologie den Muskelstoffwechsel beeinflussen.

Bei unseren Patienten mit Polyneuropathien verschiedener Ätiologie lagen vorwiegend distalbetonte Paresen der Beinmuskulatur vor. Klinisch und elektromyographisch wurde deshalb eingehend nur der betroffene M. tibialis anterior untersucht. Die Prüfung der Muskelfunktion erfolgte über die Quantifizierung der Kraft nach einem siebenteiligen Schema der Kraftgrade von 0 bis 6 (9,41). Elektromyographisch war eine Potentialanalyse von 10 verschiedenen Einzelpotentialen im Hinblick auf die mittlere Potentialdauer, die mittlere Amplitude und den Prozentanteil an polyphasischen Potentialen durchgeführt worden. Beim Interferenzbild wurde in fehlende Willküraktivität, Einzelentladungsmuster, Übergangsmuster und dichtes Interferenzmuster unterteilt. Ferner wurde nach Denervierungsaktivität gesucht und die maximale motorische Leitgeschwindigkeit des N.peronaeus bestimmt.

Es zeigte sich, daß vor allem die Enzymaktivitäten der Phosphorylase, der Triosephosphatdehydrogenase und der Lactatdehydrogenase in Abhängigkeit vom klinischen und neurophysiologischen Befund die stärksten Veränderungen aufwiesen. Die paralytischen Muskeln mit den Zeichen der totalen Denervation im Elektromyogramm wiesen die niedrigsten glykogenolytischen und glykolytischen Enzymaktivitäten auf.

Bei diesen Muskeln waren aber auch die Aktivitäten der 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, der Citratsynthase und der Succinatdehydrogenase abgefallen, während die Aktivitäten der 6-Phosphogluconatdehydrogenase und der Hexokinase kaum verändert oder leicht angestiegen waren. Außerdem beeinflußte die Zeit, die seit Beginn der Polyneuropathie verstrichen war, das Enzymmuster. Wenn z.B. durch einen über Jahre betriebenen, chronischen Alkoholabusus eine Rückbildung der Polyneuropathie verhindert wird, dann bleiben bei noch ausreichender Muskelfunktion die glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme erniedrigt. Unsere Untersuchungen zeigen ferner, daß unter den Enzymaktivitäten der Glykogenolyse und Glykolyse die Aktivität der Lactatdehydrogenase besonders empfindlich auf eine neurogene Schädigung reagiert. Diese Aktivität ist schon in frühen Stadien einer Polyneuropathie erniedrigt und zeigt auch einen klinisch, elektromyographisch und elektroneurographisch kaum nachweisbaren polyneuritischen Prozeß empfindlich an. Das bevorzugte Absinken der Aktivitäten der Triosephosphatdehydrogenase und Lactatdehydrogenase im Zusammenhang mit einer Polyneuropathie wird noch deutlicher, wenn man Enzymquotienten aus Hauptkettenenzymen gleicher und verschiedener Stoffwechselabschnitte errechnet (33). Der aus den Enzymen der Glykolyse gebildete Quotient LDH/TPDH war in fast allen neurogen geschädigten Muskeln unserer Patienten erniedrigt. Auch daraus kann geschlossen werden, daß die Aktivität der Lactatdehydrogenase schon bald nach Beginn einer Polyneuropathie abfällt und im Vergleich zu anderen glykolytischen Enzymaktivitäten kaum eine Wiederanstiegstendenz zeigt. Das bevorzugte Absinken der glykolytischen Enzymaktivitäten im Vergleich zu den oxydativen

Enzymen erkennt man besonders deutlich an der hochsignifikanten Erniedrigung der Quotienten TPDH/HAD, TPDH/CS, LDH/HAD und LDH/CS in der Muskulatur von Polyneuropathie-Patienten. Diese Quotienten zeigen einen langsamen Wiederanstieg, wenn bei schwerer und langdauernder Polyneuropathie auch die oxydativen Enzyme absinken.

Im Gegensatz zu den übrigen Enzymaktivitäten zeigen die Aktivitäten der Hexokinase und der 6-Phosphogluconatdehydrogenase in den untersuchten Muskeln von Polyneuropathie-Patienten eher eine Anstiegstendenz. Neben einer Bindegewebsvermehrung kommt möglicherweise eine kompensatorische Aktivierung des Pentose-Phosphat-Cyclus als Ursache dieser Aktivitätssteigerung in Frage (15,26,38,39). Ferner haben Untersuchungen über Kinetik, Mechanismus und Regulation der Hexokinase gezeigt, daß ein Anstieg dieses Enzyms erwartet werden kann, wenn die Hemmung durch Glucose-6-Phosphat und anorganisches Phosphat nach Absinken der glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme wegfällt (28).

Wenn die Frage beantwortet werden soll, welche Faktoren das Enzymaktivitätsmuster in der Muskulatur des Polyneuropathie-Patienten beeinflussen, dann muß zunächst geprüft werden, wie der prämorbide Zustand der Muskulatur war. Dabei spielt sicherlich das Alter der Patienten eine Rolle, denn bei den älteren Normalpersonen unseres Kontrollkollektivs waren insbesondere die glykogenolytischen und glykolytischen Enzymaktivitäten meistens niedriger als bei den jüngeren Probanden. Der Einfluß des Geschlechts auf die Beschaffenheit des Enzymmusters ist aus unseren bisherigen Ergebnissen nicht erkennbar. Es ist außerdem schwer zu

beurteilen, ob und in welcher Weise das Enzymmuster durch die verschiedenen ätiologischen Prozesse, die den Polyneuropathien zugrundelagen, verändert wurde. Auffällig ist aber bei den von uns untersuchten Patienten mit diabetischer Polyneuropathie das vergleichsweise intakte Enzymaktivitätsmuster, obwohl in allen Fällen eine deutlich verlangsamte maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus gemessen wurde. Im Gegensatz dazu stehen die Befunde von Suchenwirth et al., die bei zahlreichen Polyneuropathie-Patienten eine gute Obereinstimmung zwischen Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit und enzymhistologischen Veränderungen gefunden haben (37). Der Schweregrad der enzymhistologischen Veränderungen nahm mit absinkender Leitgeschwindigkeit zu. Der größere Teil unserer Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie wies hingegen bei normaler oder nur leicht erniedrigter maximaler motorischer Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus ein stark verändertes Enzymaktivitätsmuster auf. Daraus könnte gefolgert werden, daß der ätiologische Prozeß, der eine Polyneuropathie auslöst, möglicherweise über bestimmte Veränderungen an der Nervenfaser den Muskelstoffwechsel beeinflußt. Beim erwachsenen Diabetiker mit einer Polyneuropathie liegt der charakteristische Befund einer segmentalen Markscheidenerkrankung der Nervenfaser vor (3). Elektroneurographisch resultiert daraus die frühzeitige Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Histopathologische Untersuchungen des N. suralis beim chronischen Alkoholiker haben dagegen ergeben, daß es sowohl Fälle mit primärem Markscheidenzerfall und primärer neuroaxonaler Degeneration gibt (4,40). Bei den letzteren wären dann die maximalen motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten anfangs nicht

oder nur geringfügig verändert bei deutlichen Zeichen eines neurogenen Umbaus der Aktionspotentiale im Elektromyogramm (32). Zu dieser Gruppe ist die Mehrzahl der von uns untersuchten Alkoholiker zu zählen. Neben den elektromyographischen Veränderungen, die sich vor allem in einer starken Vermehrung der polyphasischen Potentiale (bis zu 80 %) und einem gelichteten Aktivitätsmuster bei Maximalinnervation zeigten, waren bei diesen Patienten auch die Aktivitäten der Phosphorylase, der Triosephosphatdehydrogenase und der Lactatdehydrogenase stark erniedrigt. Offenbar beeinträchtigt die primäre neuroaxonale Degeneration den energieliefernden Muskelstoffwechsel mehr als der primäre Markscheidenzerfall. Ferner könnten diese Befunde die Hypothese stützen, das axonal transportierte Wirkstoffe den Metabolismus der Muskelfaser regulieren, und daß deshalb bei einer primären neuroaxonalen Degeneration schon früh eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels eintritt.

Bei 3 der von uns untersuchten 12 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie war die Aktivität der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase nur gering erniedrigt und bei 6 dieser Patienten war die Aktivität dieses Enzyms deutlich angestiegen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den stark erniedrigten Enzymen der Lactatdehydrogenase und Triosephosphatdehydrogenase bei allen Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie. Bei unseren Patienten mit idiopathischer und diabetischer Polyneuropathie fand sich bei einem deutlichen Absinken der Lactatdehydrogenase und Triosephosphatdehydrogenase jeweils auch ein deutlicher Abfall der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase in allen untersuchten Fällen. Ein Absinken der Lactatdehydrogenase und

der Triosephosphatdehydrogenase zusammen mit einer Erniedrigung der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase wurde auch schon bei untersuchten Muskelgewebsproben von Patienten mit traumatischer Nervenläsion gefunden (26). Eine mögliche Erklärung der wenig veränderten bzw. erhöhten Aktivitäten der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase bei der Mehrzahl unserer Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie läßt sich aus neueren Untersuchungen über den Metabolismus des Äthylalkohols ableiten (25,27,34). Während über 90 % des Äthylalkohols in der Leber zu Acetaldehyd oxydiert wird, ist über den weiteren Metabolismus des Acetaldehyds weniger bekannt. Allerdings kann heute davon ausgegangen werden, daß mehr als 60 % des aus dem Alkoholabbau stammenden Acetaldehyds extrahepatisch und möglicherweise auch in der Muskulatur weiter abgebaut wird. Unter Annahme eines vermehrten Abbaus von Acetaldehyd zu Acetat in der Muskulatur des chronischen Alkoholikers ergibt sich ein Anstieg des Quotienten NADH/NAD. NADH kann aber nicht ohne weiteres in der Atmungskette oxydiert werden, da es die Mitochondrienmembran nicht zu passieren vermag. Die Einschleusung des zytoplasmatischen Wasserstoffs in die Mitochondrien kann jedoch über verschiedene reduzierte Substrate u.a. auch durch alpha-Glycerophosphat erfolgen. Das extramitochondriale Enzym des alpha-Glycerophosphatcyclus ist die alpha-Glycerophosphatdehydrogenase, deren Aktivität unter den genannten Voraussetzungen beim Alkoholiker in der Muskulatur erhöht wäre.

Ein Enzymmuster aus der Muskulatur eines Patienten mit einer Polyneuropathie, das bei starker Erniedrigung der Aktivitäten der Lactatdehydrogenase und der Triosephosphatdehydrogenase eine wenig veränderte oder sogar

angestiegene Aktivität der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase zeigt, könnte somit auf einen chronischen Alkoholabusus als Ursache der Polyneuropathie hinweisen. Durch weitere Untersuchungen müssen diese Befunde gesichert werden.

Der wichtigste Faktor, der das Enzymmuster im Skeletmuskel bei Polyneuropathien beeinflußt, scheint der Schweregrad der Erkrankung zu sein. Mit zunehmendem Paresegrad nimmt auch das Absinken der Enzymaktivitäten zu. Dabei fallen die Aktivitäten der glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme in Abhängigkeit von der Verminderung des Kraftgrades steiler ab als die oxydativen Enzyme. Der Schweregrad der Polyneuropathie läßt sich auch mit Hilfe des elektromyographischen Befundes erfassen. Zwischen dem Ausmaß der neurogenen Schädigungszeichen im Elektromyogramm und der Verminderung der Enzymaktivitäten im Muskel besteht ebenfalls eine Abhängigkeit. Mit zunehmender Lichtung des Aktivitätsmusters bei Maximalinnervation nimmt die Höhe der gemessenen Enzymaktivitäten ab. Eine besonders steil abfallende Tendenz haben die Aktivitäten der Lactatdehydrogenase und der Triosephosphatdehydrogenase.

Buchthal et al. fanden nach Armplexuslähmungen, nach Poliomyelitis und anderen Vorderhornerkrankungen in der Muskulatur einen Anstieg der Kontraktionszeiten und histochemisch eine Zunahme von Fasern, die reich an mitochondrialen Enzymen waren (6). Sie nehmen an, daß Denervation eine Umwandlung aller Muskelfasern in ein "primitiveres Stadium" zur Folge hat. Bei Patienten, die sie Jahre nach einer Armplexusläsion oder nach durchgemachter Poliomyelitis untersuchten, stellten sie ebenfalls verlängerte Kontraktionszeiten fest. Da

bei diesen Patienten eine enge Beziehung zwischen der Häufigkeit des Auftretens polyphasischer Potentiale im Elektromyogramm und dem Anstieg der Kontraktionszeit nachweisbar war, und Denervierungszeichen im Elektromyogramm fehlten, nahmen sie an, daß sich die Verlangsamung der Kontraktionsgeschwindigkeit auch während und nach Abschluß der Reinnervation nicht zurückbildet. Als mögliche Ursache diskutieren die Autoren, daß bei der Reinnervation durch schnell leitende Nervenfasern nur eine ungenügende oder vollständig ausbleibende Umwandlung der denervierten "primitiven" Muskelfasern in sich schnell kontrahierende erfolgt. Auch bei unseren elektromyographischen Befunden fällt die starke Vermehrung polyphasischer Potentiale bei allen Fällen mit erheblich verändertem Enzymmuster auf. Dabei waren auch bei uns vor allem die glykogenolytischen und glykolytischen Enzyme erniedrigt. Aus diesen Befunden kann gefolgert werden, daß in Abhängigkeit vom Schweregrad des durchgemachten polyneuritischen Prozesses auch bei guter Reinnervationstendenz dauerhafte Veränderungen der physiologischen und biochemischen Eigenschaften der Muskelfaser verbleiben. Die Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfaser nimmt ab als Folge einer Verschiebung des energieliefernden Muskelstoffwechsels in Richtung oxydativer Energiebereitstellung. Die phasische Funktion der Muskelfaser scheint nach Denervation und Reinnervation zu Gunsten einer tonischen Funktion verloren zu gehen.

Das bevorzugte Absinken glykogenolytischer und glykolytischer Enzyme in der Muskulatur von Polyneuropathie-Patienten stimmt mit den Befunden anderer Autoren überein, die mit Hilfe enzymhistologischer Methoden bei Polyneuropathien einen besonders deutlichen Befall der

Muskelfraktion II nachgewiesen haben (8). Auch Tierexperimente haben ähnliche Ergebnisse gebracht (24). Typ-I-Muskelfasern sind bei einer Unterbrechung der zugehörigen Nervenfasern resistenter und reagieren auch weniger empfindlich auf alle Arten von trophischen Störungen als Typ-II-Muskelfasern (16,26). Die höhere Capillardichte von Typ-I-Muskelfasern könnte dabei vielleicht eine Rolle spielen (10,26, 39).

V ZUSAMMENFASSUNG

Enzymaktivitäten des energieliefernden Muskelstoffwechsels wurden in Muskelgewebsproben aus dem M.tibialis anterior von Patienten mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie gemessen. 3 Patienten litten an einer diabetischen Polyneuropathie, 2 an einer idiopathischen Polyneuritis und bei 12 Patienten war ein chronischer Alkoholabusus bekannt. Die Quantifizierung der Paresen erfolgte mit Hilfe eines genau definierten Schemas der Kraftgrade. Elektromyographisch wurden Denervations- und Reinnervationszeichen sowie das Aktivitätsmuster bei Maximalinnervation registriert. Außerdem wurde die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit im N. peronaeus bestimmt. Als Kontrollkollektiv dienten Muskelgewebsproben von 8 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 33 und 63 Jahren.

Die Enzymaktivitäten der Glykogenphosphorylase, Triosephosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase und alpha-Glycerophosphatdehydrogenase waren in allen untersuchten Muskeln erniedrigt. Die Aktivitäten der oxydativen Enzyme (3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase und Citratsynthase) zeigten keine signifikante Erniedrigung. Die Aktivitäten der Hexokinase und 6-Phosphogluconatdehydrogenase waren leicht angestiegen. Die Enzymaktivität der Lactatdehydrogenase und die Enzymquotienten Lactatdehydrogenase/Triosephosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase/3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase und Lactatdehydrogenase/Citratsynthase schienen die empfindlichsten Indikatoren für eine neurogene Schädigung zu sein, denn sie waren am Beginn einer

Polyneuropathie ebenso erniedrigt wie bei chronischen Verlaufsformen, bei denen die Muskelfunktion nahezu intakt war. Da in Muskeln, bei denen keine Denervierungsaktivität nachweisbar und die Reinnervation bereits abgeschlossen war, in der Regel erniedrigte Enzymaktivitäten der Glykogenolyse und Glykolyse gemessen wurden, wird gefolgert, daß es nach Denervation und Reinnervation zu keiner vollständigen Wiederherstellung der biochemischen Eigenschaften der Muskelfaser kommt.

Die möglichen Faktoren, die das Enzymmuster des energieliefernden Muskelstoffwechsels bei Patienten mit Polyneuropathien beeinflussen, werden diskutiert. Außer dem prämorbiden Zustand der Muskulatur und dem Alter der Patienten sind die wichtigsten Faktoren der Schweregrad der Paresen und die Zeit, die seit Beginn der Polyneuropathie verstrichen ist. Es wird angenommen, daß die primäre neuroaxonale Degeneration den energieliefernden Stoffwechsel der Muskelfaser mehr beeinträchtigt als der primäre Markscheidenzerfall, da Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie und fast intakter Nervenleitgeschwindigkeit niedrigere Enzyme der Glykogenolyse und Glykolyse aufwiesen als Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und deutlich reduzierter Nervenleitgeschwindigkeit. Möglicherweise kann ein Enzymmuster mit niedrigen Aktivitäten der Lactatdehydrogenase und Triosephosphatdehydrogenase bei erhöhter Aktivität der alpha-Glycerophosphatdehydrogenase auf einen chronischen Alkoholabusus als Ursache der Polyneuropathie hinweisen.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. BASS, A., LUSCH, G. PETTE, D.: Postnatal differentiation of the enzyme activity pattern of energy-supplying metabolism in slow (red) and fast (white) muscles of chicken. Europ.J. Biochem.13, 289-292 (197o).

2. BASS, A., BRDICZKA, D., EYER, P., HOFER, S., PETTE, D.: Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organisation. Europ. J. Biochem. 1o, 198-206 (1969).

3. BISCHOFF, A.: Diabetische Neuropathie. Dtsch.med. Wschr. 93, 237-241 (1968).

4. BISCHOFF, A.: Die alkoholische Polyneuropathie. Klinische, ultrastrukturelle und pathogenetische Aspekte. Dtsch.med. Wschr. 96, 317-322 (1971).

5. BISCHOFF, A.: Die Polyneuropathien - Polyneuritiden. Eine Übersicht. Akt.neurol. 1, 149-152 (1974).

6. BUCHTHAL, F., SCHMALBRUCH, H., KAMIENIECKA, Z.: Contraction times and fibre types in neurogenic paresis. Neurology 21, 58 - 67 (1971).

7. BÜCHER, Th., LUH, W., PETTE, D.: Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridinnucleotiden. In: Hoppe-Seyler und Thierfelder (Hrsg.): Handbuch f. Physiol. Chemie, Bd.VI/A, S.292. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1964.

8. BUNDSCHUH, H.D., SUCHENWIRTH, R., ANSORGE, R.: Enzymhistologische Befunde an der Muskulatur des Menschen. III. Das Muskelbild bei Polyneuritiden (Polyneuropathien). Klin. Wschr. 49, 148 -155 (1971).

9. CLEMENS, R.: Eine einfache Methode zur Quantifizierung des Schweregrades peripherer Nervenschädigungen. Akt. neurol. 1, 46 - 50 (1974).

10. COTTER, M., HUDLICKA, O., PETTE, D., STAUDTE, H., VRBOVA, G.: Changes of capillary density and enzyme pattern in fast rabbit muscles during longterm stimulation. J. Physiol. 230, 34 P - 35 P (1973).

11. EDSTRÖM, L.: Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and parkinsonism. J. neurol. Sci. 11, 537 - 550 (1970).

12. ENGEL, W.K.: Selective and nonselective susceptibility of muscle fibre types. Arch.Neurol. 22, 97 -117 (1970).

13. ERBSLÖH, F.: Polytope Erkrankungen (Polyneuritiden). In: Almanach für Neurol. u. Psych. Hrsg. W. Schulte, S. 13. J.F. Lehmann, München,1967.

14. FENG, T.P., LU, D.X.: New lights on the phenomenon of transient hypertrophy in the denervated hemidiaphragm of the rat. Sci. sin. 14, 1772 - 1784 (1965).

15. GARCIA-BUNUEL, L.: Increased hexokinase activity in red and white skeletal muscle after denervation. Experientia 29, 53-54 (1973).

16. GASTALDI, G., SCARLATO, G., CORNELIO, F.: Selective atrophies of muscle fibres. In: B.A. Kakulas (Hrsg.): Basic research in myology. Excerpta Medica, S. 63, Amsterdam 1973.

17. GIBBELS, E.: Zur Differentialdiagnose der Polyneuritiden. Nervenarzt 40, 470 - 475 (1969).

18. GUTMANN, E.: Denervations- und Inaktivitätsatrophie der Skeletmuskulatur. Ärztl. Forsch. 23, 33 - 44 (1969).

19. GUTMANN, E.: Nervous and hormonal regulation of metabolism in striated muscle. In: Walton, J.N., Canal, N., Scarlato, G. (Hrsg.), Muscle diseases, S. 697 - 703, Amsterdam: Excerpta Medica 1970.

20. GUTMANN, E., HANIKOVA, M., HAVEK, I., KLIPCERA, M., SYRORY, I.: The post-denervation hypertrophy of the diaphragm. Physiol. bohemoslov. 15, 508 - 524 (1966).

21. HOGAN, E.L., DAWSON, D.CM., ROMANUL, F.C.A.: Enzymatic changes in denervated muscle. II. Biochemical studies. Arch.Neurol. 13, 274 - 282 (1965).

22. IL´IN, V.S., ZAMOSKOVSKAYA, G.A., USATENKO, M.S.: The effect of denervation and reinnervation on lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase in rabbit skeletal muscles. Zh. Evol. Biokhim. i. Fiziol. 10, 10 - 16 (1974).

23. KADENBACH, B.: Der Einfluß von Thyreoidhormon in vivo auf die oxydative Phosphorylierung und Enzymaktivitäten in Mitochondrien. Biochem. Z. 344, 49 - 75 (1966).

24. KARPATI, G., ENGEL, W.K.: Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section and skeletal fixation. Neurology 18, 681 - 692 (1968).

25. KORSTEN, M.A., MATSUZAKI, S., FEINMANN, L., LIEBER, C.S.: High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. Difference between alcoholic and nonalcoholic subjects. N. Eng. J. Med. 292, 386 - 389 (1975).

26. LANGOHR, H.D., LANGOHR, U., DIETERICH, K., JANZIK, H.H., MAYER, K.: Repräsentative Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels im normalen und denervierten M. biceps brachii, M. deltoideus und M. tibialis anterior des Menschen. J. Neurol. 209, 255 - 270 (1975).

27. LIEBER, C.S. : Effects of ethanol upon lipid metabolism. Lipids 9, 103 - 116 (1973).

28. LUECK, J.D., FROMM, H.J.: Kinetics, mechanism and regulation of rat skeletal muscle Hexokinase. J. Biol. Chem. 249, 1341 - 1347 (1974).

29. LUJF, A.: Veränderungen von Muskel- und Serumenzymaktivitäten bei Erkrankungen menschlicher Skeletmuskulatur. Wien. klin. Wschr. 85, Suppl. 5, 3 - 18 (1973).

30. MARGRETH, A., SALVIATI, G., DI MAURO, S., TURATI, G.: Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentiation. Biochem. J.126, 1099 - 1110 (1972).

31. NEUNDÖRFER, B.: Differentialtypologie der Polyneuritiden und Polyneuropathien, Springer, Berlin (1973).

32. NEUNDÖRFER, B.: Die alkoholische Polyneuropathie. Akt.neurol. 1, 169 - 174 (1974).

33. PETTE, D.: Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel. Naturwissenschaften 52, 597 - 616 (1965).

34. RASKIN, N.H.: Alcoholism or acetaldehydism, N. Engl. J. Med. 292, 422 - 423 (1975).

35. ROMANUL, F.C.A., HOGAN, E.L.: Enzymatic changes in denervated muscle. I. Histochemical studies. Arch.Neurol.13, 263 - 273 (1965).

36. STENGEL - RUTKOWSKI, L., BARTHELMAI, W.: Ober den Muskel-Energie-Stoffwechsel bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne. Metabolite der Glykolyse, des Citratcyclus und energiereicher Phosphate, sowie Aktivitäten der alpha-Glycerinphosphatoxidase, Succinatdehydrogenase und 6-Phosphogluconatdehydrogenase. Klin. Wschr. 51, 957 - 968 (1973).

37. SUCHENWIRTH, R., REICHENMILLER, H.E., BUNDSCHU, H.D.: Muscle histochemistry in relation to motor conduction velocity in cases of polyneuropathy. In: Walton, J.N., Canal, N., Scarlato, G (Hrsg.), Muscle diseases, S. 56 - 60, Amsterdam: Excerpta Medica 1970.

38. TURNER, L.V., MANCHESTER, K.L.: Effects of denervation on the glykogen content and on the activities of enzymes of glucose and glykogen metabolism in rat diaphragm muscle. Biochem. J. 128, 789 - 801 (1972).

39. TURNER, L.V., MANCHESTER, K.L.: Effects of denervation on the activities of some tricarboxylic acid-cycle-associated dehydrogenases and adenine-metabolizing enzymes in rat diaphragm muscle. Biochem. J. 128, 803 - 809 (1972).

40. WALSH, J.C., McLEOD, J.G.: Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study. J. neurol. Sci. 10, 457 - 469 (1970).

41. WIECK, H.H.: Zur Verteilung der Paresen bei Polyneuritiden. Dtsch. Z. Nervenheilk. 165, 201 - 230 (1951).

VII ANHANG MIT ABBILDUNGEN UND TABELLEN

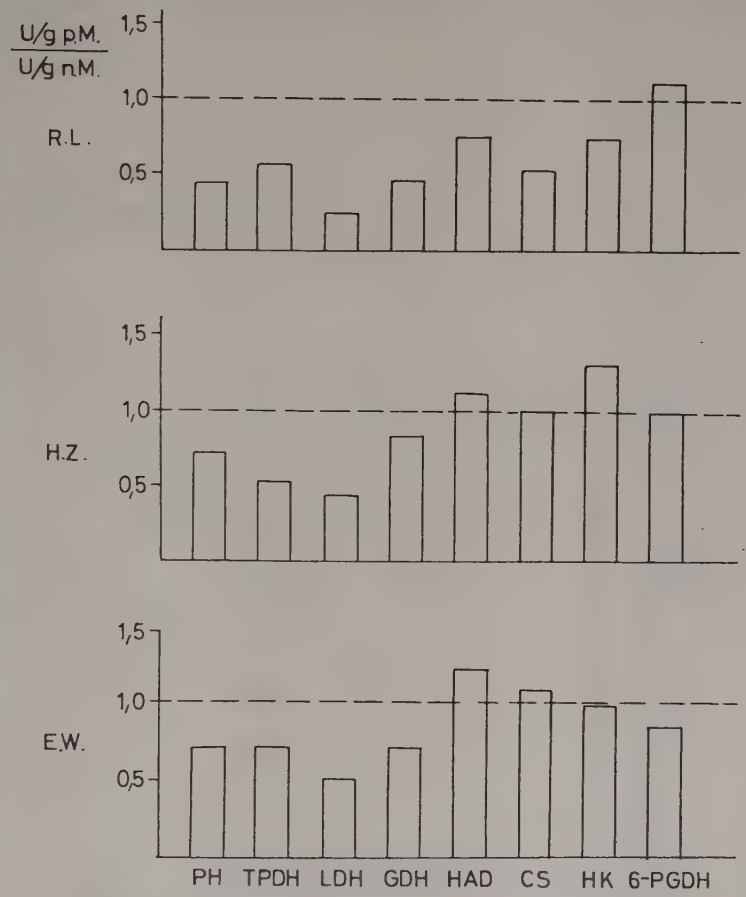

Abb. 1:
Enzymaktivitätsmuster von 3 Patienten. Dargestellt sind die Enzymaktivitäten im paretischen Muskel, bezogen auf die Mittelwerte der Enzymaktivitäten eines normalen Kontrollkollektivs, p.M. paretischer Muskel, n.M. normaler Muskel, Erklärung s. Text.

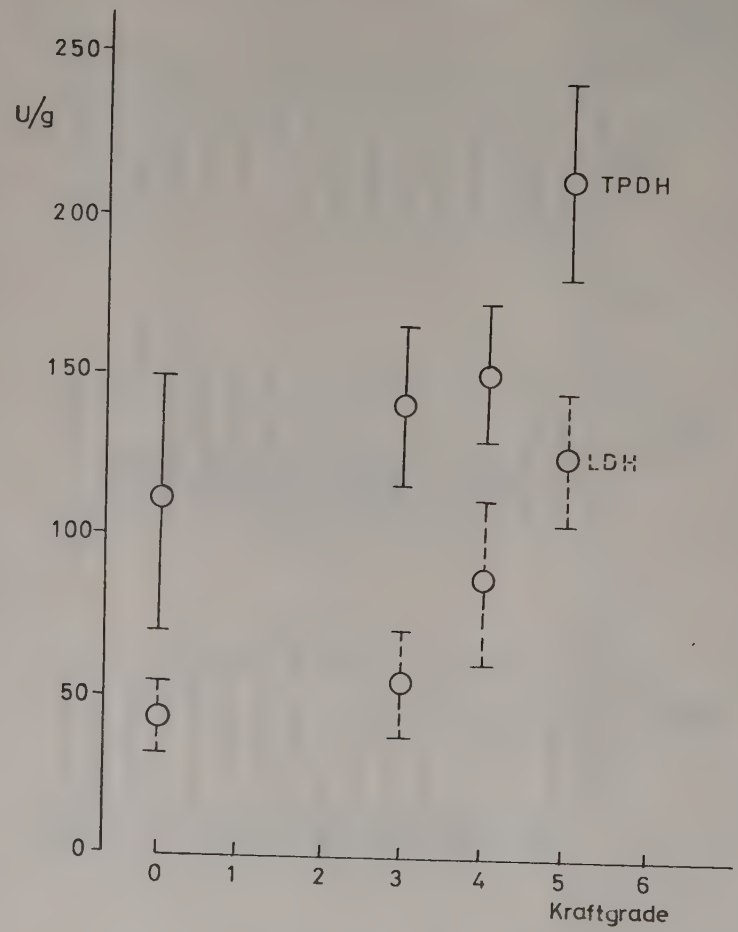

Abb. 2:
Änderung der Enzymaktivitäten der Triosephosphatdehydrogenase (TPDH) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Paresen. Definition der Kraftgrade s. Text. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

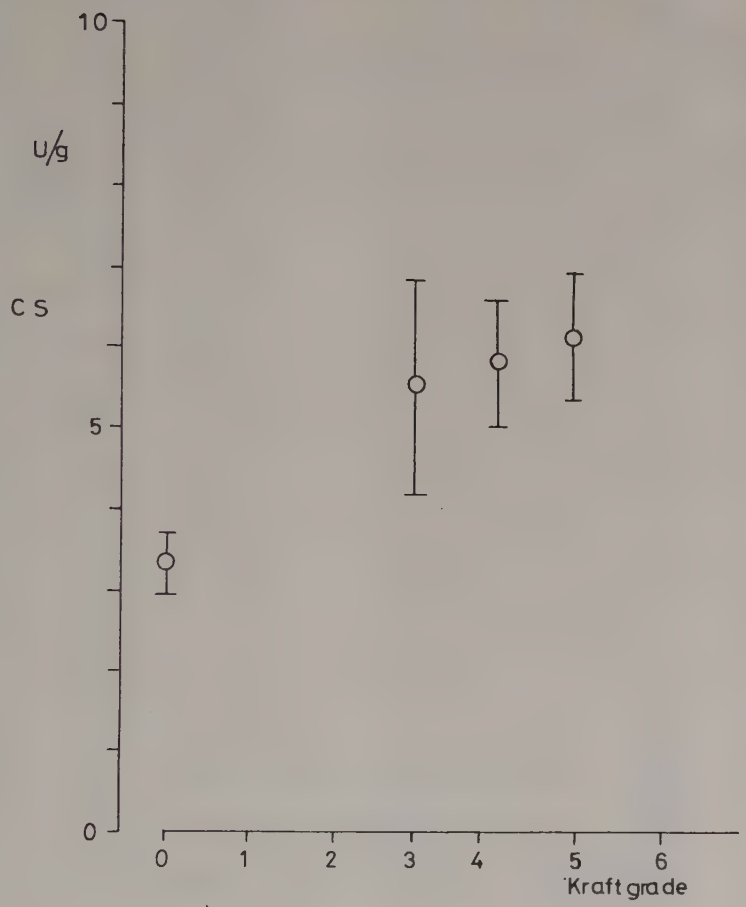

Abb. 3:
Änderung der Enzymaktivitäten der Citratsynthase (CS) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Paresen. Definition der Kraftgrade s. Text. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

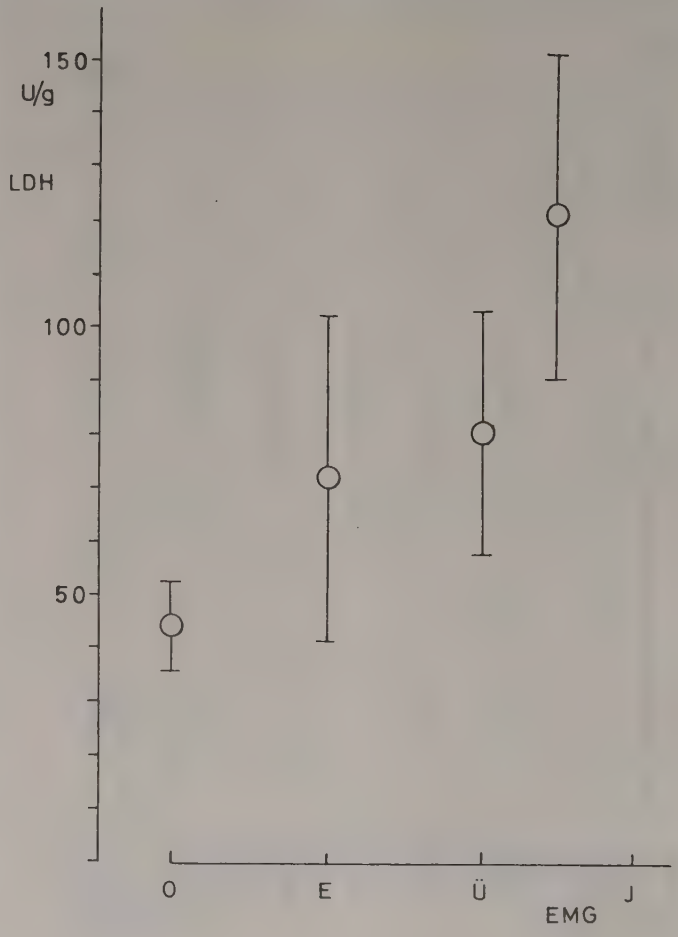

Abb. 4:
Änderung der Enzymaktivitäten der Lactatdehydrogenase (LDH) in Abhängigkeit von der Dichte des Interferenzbildes im Elektromyogramm. O: keine Willküraktivität, E: Einzelentladungsmuster, Ü: Übergangsmuster, I: dichtes Interferenzmuster.

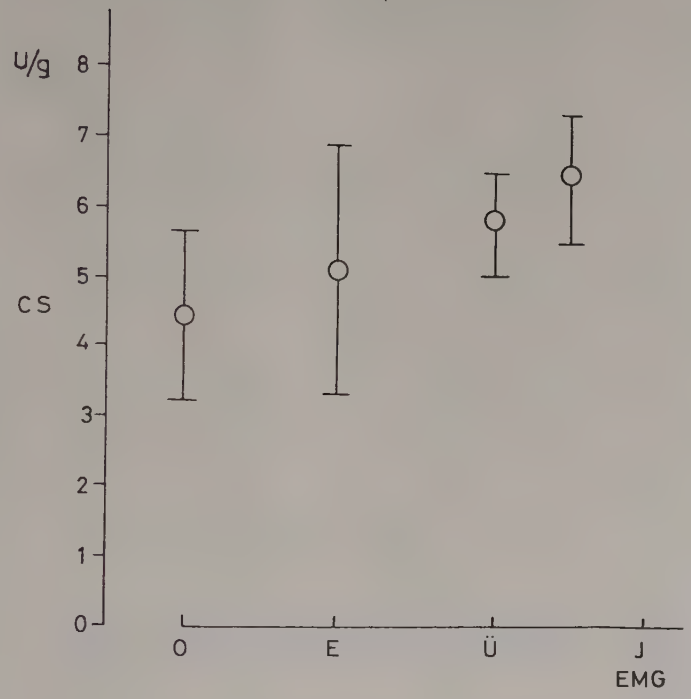

Abb. 5:
Änderung der Enzymaktivitäten der Citratsynthase (CS) in Abhängigkeit von der Dichte des Interferenzbildes im Elektromyogramm. O: keine Willküraktivität, E: Einzelentladungsmuster, Ü: Übergangsmuster, I: dichtes Interferenzmuster.

Fall	Initialen Geschlecht Alter(Jahre)	Ätiologie	Kraftgrade	Verteilungstyp	EMG					maximale motorische NLG im N.peronaeus (m/sec)	Dauer der Polyneuropathie
					Denervierungszeichen	Polyphasien in %	mittlere Dauer (msec)	Amplitude (mv)	Interferenzbild		
1	E.H. ♂ 61	Diabetes	5	s.s.	0	20	9.7	0.9	0 - I	34	10 Mo.
2	G.S. ♂ 55	Diabetes	5	s.s.	0	46	7.8	1.4	0	33	9 Mo.
3	E.W. ♂ 72	Diabetes	5	s.p.	0	60	11.6	0.9	0 - I	kein AP	2 Mo.
4	B.R. ♀ 35	idiopath.	4	s.p.	+	50	11.3	1.1	0	kein AP	25 Mo.
5	E.B. ♂ 36	idiopath.	0	s.p.	++	0	0	0	0	kein AP	4 Mo.
6	R.L. ♂ 44	chr.Alk.	0	s.p.	++	0	0	0	0	kein AP	5 Mo.
7	A.E. ♂ 36	chr.Alk.	5	s.p.	+	30	13.3	1.5	0 - I	37	6 Mo.
8	F.H. ♂ 52	chr.Alk.	5	s.s.	0	33	11.3	1.7	0 - I	38	2.5 J.
9	E.D. ♂ 61	chr.Alk.	4	a.schw.	+	40	10.7	1.1	0	46	4 Mo.
10	M.M. ♂ 54	chr.Alk.	4	a.schw.	++	40	11.3	1.0	E	kein AP	2.5 J.
11	L.S. ♀ 60	chr.Alk.	3	s.p.	+	80	17.8	1.2	E	kein AP	10 Mo.
12	H.Z. ♂ 42	chr.Alk.	4	a.schw.	0	70	10.3	0.7	0	55	6 J.
13	A.F. ♀ 69	chr.Alk.	3	s.p.	++	50	11.7	0.5	E	kein AP	20 Mo.
14	A.L. ♂ 44	chr.Alk.	4	a.schw.	0	35	10.7	0.5	0	39	25 Mo.
15	J.V. ♂ 44	chr.Alk.	4	a.schw.	0	50	10.8	0.8	0	41	3 J.
16	E.S. ♂ 35	chr.Alk.	4	s.p.	0	40	8.6	2.0	0	38	3 J.
17	H.H. ♂ 48	chr.Alk.	4	s.p.	0	38	11.6	0.8	0	40	6 J.

Tabelle 1: Klinische, elektromyographische und elektroneurographische Befunde bei 17 Patienten mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie. Definition der Kraftgrade s.Text. EMG: Potentialanalyse von 10 Aktionspotentialen im M.tibialis anterior, Intereferenzbild: 0: keine Willküraktivität, E: Einzelentladungsmuster, Ü: Übergangsmuster, I: dichtes Interferenzmuster. Übrige Abkürzungen: chr.Alk. chronischer Alkoholabusus, s.s. symmetrisch-sensibel, s.p. symmetrisch-paretisch, a.schw. asymmetrisch-schwerpunktmäßig, kein AP: kein Antwortpotential, Mo: Monate, J: Jahre.

Fall	Initialen Geschlecht Alter (Jahre)	PH	TPDH	LDH	GDH	HAD	CS	HK	6-PGDH	SDH
1	E.H.♂ 61	20.2	263.7	141.8	11.6	11.1	6.2	0.59	0.29	0.90
2	G.S.♂ 55	18.6	236.4	-	11.7	12.7	5.6	0.54	0.35	-
3	E.W.♂ 72	9.5	184.1	94.1	8.8	14.5	7.6	0.68	0.20	1.43
4	B.R.♀ 35	7.7	147.3	115.5	8.2	-	6.2	0.49	0.43	-
5	E.B.♂ 36	4.4	79.6	43.7	5.6	6.5	3.3	0.29	0.27	0.44
6	R.L.♂ 44	5.6	147.3	48.6	5.4	7.3	3.5	0.51	0.29	0.44
7	A.E.♂ 36	14.6	136.8	114.1	12.7	8.7	6.0	0.56	0.27	0.14
8	F.H.♂ 52	10.9	234.1	154.1	13.5	8.5	5.8	0.68	0.37	0.26
9	E.D.♂ 61	4.4	140.5	65.0	9.9	7.7	6.7	1.14	0.41	0.28
10	M.M.♂ 54	9.9	169.6	122.5	11.6	11.3	6.1	1.16	0.39	0.57
11	L.S.♀ 60	8.9	150.0	62.7	7.7	7.1	7.0	1.43	0.32	0.27
12	H.Z.♂ 42	9.8	140.5	82.3	10.0	10.9	6.8	0.93	0.28	0.93
13	A.F.♀ 69	4.7	127.3	47.8	4.6	4.3	3.8	0.71	0.43	0.17
14	A.L.♂ 44	12.3	165.9	66.8	14.3	9.1	4.9	0.58	0.22	0.30
15	J.V.♂ 44	17.2	175.5	74.5	14.1	9.8	11.0	0.56	0.53	0.93
16	E.S.♂ 35	4.2	129.7	78.8	12.3	11.8	5.4	0.61	0.41	0.52
17	H.H.♂ 48	3.8	159.5	64.5	13.7	8.9	5.5	0.76	0.63	0.50
	Mittelwerte	9.8	164.0	86.1	10.3	9.4	6.0	0.74	0.36	0.54
	Standardabweichungen	±5.3	±45.4	±34.1	±3.2	±2.6	±1.8	±0.31	±0.11	±0.36

Tabelle 2: Enzymaktivitäten in U/g Feuchtgewicht mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

Fall	Initialen Geschlecht Alter (Jahre)	$\frac{PH \times 10^2}{TPDH}$	$\frac{GDH \times 10^2}{TPDH}$	$\frac{LDH}{TPDH}$	$\frac{HAD}{CS}$	$\frac{HK \times 10^2}{CS}$	$\frac{TPDH}{HAD}$	$\frac{TPDH}{CS}$	$\frac{LDH}{HAD}$	$\frac{LDH}{CS}$	$\frac{PH}{HK}$
1	E.H. ♂ 61	7.7	4.4	0.54	1.8	0.95	23.8	42.5	12.8	22.9	34.2
2	G.S. ♂ 55	7.8	4.9	-	2.3	0.96	18.6	41.9	-	-	34.4
3	E.W. ♂ 72	5.2	4.8	0.51	1.9	0.89	12.7	24.2	6.5	12.4	14.0
4	B.R. ♀ 35	5.2	5.6	0.78	-	0.79	-	23.8	-	18.6	15.7
5	E.B. ♂ 36	5.5	7.0	0.55	1.9	0.88	12.2	24.1	6.7	13.2	15.2
6.	R.L. ♂ 44	3.8	3.7	0.33	2.1	1.5	20.2	42.1	6.7	13.9	11.0
7	A.E. ♂ 36	10.7	9.3	0.83	1.5	0.93	15.7	22.8	13.1	19.0	26.1
8	F.H. ♂ 52	4.7	5.8	0.66	1.5	1.2	27.5	40.4	18.1	26.6	16.0
9	E.D. ♂ 61	3.1	7.0	0.46	1.2	1.7	18.2	21.0	8.4	9.7	3.8
10	M.M. ♂ 54	5.8	6.8	0.72	1.9	1.9	15.0	27.8	10.8	20.1	8.5
11	L.S. ♀ 60	5.9	5.1	0.42	1.0	2.0	21.1	21.4	8.8	9.0	6.2
12	H.Z. ♂ 42	7.0	7.1	0.59	1.6	1.8	12.9	20.7	7.6	12.1	8.0
13	A.F. ♀ 69	3.7	3.6	0.38	1.1	1.9	29.6	33.5	11.1	12.6	6.6
14	A.L. ♂ 44	7.4	8.6	0.4o	1.9	1.2	18.2	33.9	7.3	13.6	21.2
15	I.V. ♂ 44	9.8	8.0	0.42	0.89	0.51	17.9	16.0	7.6	6.8	30.7
16	E.S. ♂ 35	3.2	9.5	0.61	2.2	1.1	11.0	24.0	6.7	14.6	6.9
17	H.H. ♂ 48	2.4	8.6	0.40	1.6	1.4	17.9	29.0	7.2	11.7	5.0
Mittelwerte		5.8	6.5	0.54	1.6	1.3	18.3	28.8	9.3	14.8	15.5
Standardabweichungen		±2.3	±1.9	±0.15	±0.43	±0.45	± 5.3	± 8.6	±3.3	± 5.3	±10.3

Tabelle 3: Enzymquotienten mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

Enzyme	Polyneuropathien M.tibialis anterior N = 17	Kontrollgruppe M.tibialis anterior N = 8	P
PH	9.8 ± 5.3	13.9 ± 2.5	< 0.05
TPDH	164.0 ± 45.4	269.9 ± 51.3	< 0.0005
LDH	86.1 ± 34.1	197.2 ± 51.0	< 0.0005
GDH	10.3 ± 3.2	12.5 ± 2.3	< 0.05
HAD	9.4 ± 2.6	9.7 ± 2.8	> 0.4
CS	6.0 ± 1.8	6.7 ± 1.4	> 0.15
HK	0.74 ± 0.31	0.69 ± 0.19	> 0.3
6-PGDH	0.36 ± 0.11	0.27 ± 0.04	> 0.1
SDH	0.54 ± 0.36	0.74 ± 0.14	> 0.15
Enzymquotienten			
$PHx1o^2/TPDH$	5.8 ± 2.3	5.2 ± 0.83	> 0.05
$GDHx1o^2/TPDH$	6.5 ± 1.9	4.8 ± 1.1	< 0.05
LDH/TPDH	0.54 ± 0.15	0.73 ± 0.14	< 0.005
HAD/CS	1.6 ± 0.43	1.5 ± 0.35	> 0.1
$HKx1o^2/CS$	1.3 ± 0.45	1.1 ± 0.48	> 0.2
TPDH/HAD	18.3 ± 5.3	29.6 ± 8.6	< 0.0005
TPDH/CS	28.8 ± 8.6	40.9 ± 4.7	< 0.005
LDH/HAD	9.3 ± 3.3	21.3 ± 5.5	< 0.0005
LDH/CS	14.8 ± 5.3	3o.1 ± 6.7	< 0.0005
PH/HK	15.5 ± 10.3	22.1 ± 9.4	> 0.05

Tabelle 4: Mittelwerte der Enzymaktivitäten in U/g Feuchtgewicht und der Enzymquotienten. Vergleich von 17 Polyneuropathie-Patienten mit 8 Normalpersonen. Hinter den Mittelwerten die Standardabweichungen.

Herrn Professor Dr. Dr. Klaus Mayer danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Hans Dieter Langohr und Frau danke ich für die hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 18. Januar 195o wurde ich, Gerda Rentschler, als Tochter des Mechanikermeisters Ernst Rentschler und der Christine Rentschler, geb. Volz in Altbulach geboren.

Von 1956 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Altbulach, von 1964 bis 1969 das Wirtschaftsgymnasium in Pforzheim, wo ich am 24. Juni 1969 das Zeugnis der Hochschulreife erhielt.

Im Wintersemester 1969/7o immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen für die Fächer Germanistik und Kunstgeschichte. Ab Sommersemester 197o studierte ich Humanmedizin an der Universität Tübingen, wo ich am 22. Dezember 1976 die ärztliche Prüfung bestand.

Ab 1. April 1977 arbeitete ich als Medizinalassistentin am Katharinenhospital in Stuttgart. Am 29. Mai 1978 erhielt ich die Approbation als Ärztin.